

Title	Human Atrial Natriuretic Peptide for Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients: A Multicenter Prospective Observational Study( Abstract_要旨 )
Author(s)	Fujii, Tomoko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-03-25
URL	<a href="https://doi.org/10.14989/doctor.k21678">https://doi.org/10.14989/doctor.k21678</a>
Right	学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2020-06-01に公開; 許諾条件により要約は2020-04-07に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏名	藤 井 智 子
論文題目	Human Atrial Natriuretic Peptide for Acute Kidney Injury in Adult Critically Ill Patients: A Multicenter Prospective Observational Study (成人重症患者における急性腎傷害に対するヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドの効果：多施設共同前向き観察研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>急性腎傷害（AKI）は集中治療を要する重症患者の主要な合併症であり、病院死亡のリスクと関連がある。これまで AKI 患者の予後改善を期待して世界中で様々な治療戦略が試みられてきたが、有効性が示されたものはない。</p> <p>ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）は複数の動物実験や小規模観察研究において腎機能を改善することが示唆され、臨床現場で時に用いられている。しかし、重症患者の AKI に対する有効性は不明である。そこで、本研究では AKI を合併した重症患者に対して、hANP の投与が患者予後を改善しているかどうか、検証した。</p> <p>本研究は、多施設共同前向きコホート研究である。The Japan Acute Kidney Injury Database study（JAKID study）は、日本国内の集中治療室（ICU）13 施設に 2016 年 7 月 1 日から同年 12 月 31 日までに入室した重症患者を連続登録し、AKI の診療実態を調査した。登録除外基準は、18 歳未満、24 時間未満の在室、ICU 入室前の慢性維持透析を含めた腎代替療法（RRT）の施行、腎臓手術後の入室、尿路変向手術の既往、研究参加の拒否、である。参加施設は ICU 入室時に患者の基本的な属性を登録し、ICU 入室中最大 7 日間、生体情報、検査結果、hANP を含む治療内容を連日記録し、ICU 退室時および病院退院時に転帰を記録した。AKI の診断には Kidney Disease: Improving Global Outcomes 基準を用い、敗血症の診断には Sepsis-3 基準を用いた。本研究は JAKID study の計画時に事前に設定された検証課題のひとつである。</p> <p>本研究の主要評価項目は ICU 在室中の RRT の施行または死亡であり、副次的評価項目は、ICU 在室中の RRT の施行、ICU 死亡、AKI 診断 3 日目または ICU 退室時の生体情報（平均血圧、累積バランス、胸部レントゲン所見）、病院死亡、ICU 滞在日数、入院日数、退院時の透析依存、退院時の eGFR である。hANP 投与の効果は、hANP 投与グループを標準集団とした周辺構造モデル、すなわち、標準化リスク比（Standardized Mortality Ratio, SMR）で重み付けをした一般化線形モデルを用いて推定した。</p> <p>JAKID には ICU 入室 2,421 件が登録され、うち初回入室の患者は 2,292 人であった。このうち 44%にあたる 1,024 人の患者が入室から 2 日以内に AKI と診断された。AKI 診断前に予防的に hANP の投与を受けた患者を除いた 904 人が本研究の対象となり、うち 63 人が hANP の投与を受けた。対象患者のうち 185 人（20.5%）が ICU 在室中に RRT を受けるか、または死亡した。hANP の投与による、ICU 在室中の RRT または死亡のリスク比は 1.12（95%信頼区間[CI] 0.74～1.69）であった。副次的評価項目の差分は、AKI 診断 3 日目の平均血圧が -3.8（95%CI -7.6～-0.1）、入院日数が 12.0（95%CI 1.2～22.8）、退院時の eGFR が -10.4（95%CI -19.1～-1.7）であった他は統計学的に有意な関連は示されなかった。</p>			

<p>本研究において、重症患者に合併した AKI に対する hANP の投与が ICU 在室中の RRT または死亡のリスクを減少させる効果は観察されなかった。一方、hANP の投与は血圧の低下、入院の長期化、退院時の腎機能低下との関連が示唆された。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>急性腎傷害（AKI）は重症患者に高頻度に見られる合併症であるが、有効性の確立された治療法はない。ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）は、糸球体濾過量を増加させる効果が動物実験で示唆されている。</p> <p>本研究は日本の 13 の集中治療室（ICU）で実施された前向き観察研究である。AKI を合併した重症患者の背景と診療内容を記録し、hANP の使用状況を要約し、hANP 使用と患者の転帰との関連について傾向スコアを用いて解析した。</p> <p>904 人の解析対象患者のうち 63 人が hANP の投与を受けた。hANP の投与による ICU 在室中の RRT または死亡のリスク比は 1.12 (95%信頼区間[CI] 0.74～1.69) であり、重症患者に合併した AKI に対して hANP を投与することで透析・死亡のリスクが低下する効果は観察されなかった。ただし、実際に hANP の投与を受けていた患者の割合が低かったため、効果の検出力が 48%と低く、本研究の結果をもって hANP の有効性の有無について結論づけることはできない。</p> <p>本研究は多施設における診療の詳細を記録して解析しており、実臨床の実態を反映している。本研究で明らかとなった hANP の使用実態と治療効果は、本薬剤の有効性を検証する臨床試験を適切にデザインする上で重要な示唆を与える。</p> <p>以上の研究は、重症患者における急性腎傷害に対する薬物治療の実態及び効果の解明に貢献し、集中治療医学の質の向上に寄与するところが大い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した領域の学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
--